Aus dem Institut für Zwillings- und Erbforschung der II. Medizinischen Klinik Hamburg-Eppendorf · Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Weitz

Nachkommenuntersuchungen an Krebskranken

Ein Beitrag zur Frage der Erblichkeit des Krebses

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Vorgelegt von Margarete Ursula Irmer aus Hamburg

Aus dem Institut für Zwillings- und Erbforschung der II. Medizinischen Klinik Hamburg-Eppendorf · Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Weitz

Nachkommenuntersuchungen an Krebskranken

Ein Beitrag zur Frage der Erblichkeit des Krebses

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Vorgelegt von Margarete Ursula Irmer aus Hamburg

Berichterstatter Prof. Dr. Weitz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Industriedruck Aktiengesellschaft, Essen

Das allem Anschein nach besonders häufige Auftreten von Krebs und unsere Machtlosigkeit bei seiner vollkommenen Bekämpfung hat die Aufmerksamkeit der Forscher immer wieder auf dieses Leiden gelenkt. Auch die Erbpathologen befaßten sich mit diesem Gebiet eingehend und bemühten sich, wenigstens von dieser Seite her Licht in dieses noch so dunkle Gebiet zu bringen.

Auf engere Beziehungen zwischen Erblichkeit und Krebs wies als erster Sir James Paget hin, dessen Gedanken von Tyzzer aufgenommen wurden, um sie am Tierversuch zu beweisen. Seine Untersuchungen bestimmten ihn aber zu der Annahme, daß Krebs sich bei den Tieren nicht nach den Mendelschen Regeln weitervererbt.

Weitere Untersuchungen mit Tiermaterial führte Leonell Strong durch. Er nahm eine allgemeine Disposition des Individuums zu Krebs an. Zu dieser Überzeugung veranlaßte ihn folgender Versuch: Er transplantierte Krebsgewebe auf eine Anzahl von Mäusen, von denen 75% am Krebs erkrankten. Letztere kreuzte er dann wieder untereinander. Als er auf die Nachfahren wiederum krankes Gewebe brachte, ergab sich, daß auf 3 Fälle, in denen das Transplantat anging, je ein Fall mit resorbiertem Transplantat kam. Um nun zu seinem Grundsatz zu gelangen, nahm Strong gleiche Charakteristika für Spontan- und Experimentalkrebs an. So stellte er vorerst die Theorie auf, daß der Experimentaltumor in 25% der Fälle kein progressives Wachstum zeigte, da das Gewebe auf einen nicht dafür empfänglichen Boden aufgepflanzt worden war, hingegen wächst der transplantierte Tumor nur auf einem mit der Anlage für Krebs belasteten Individuum. Die Tierversuche von Strong weisen also auf Erblichkeit hin, da die Transplantation nur auf Mäuse ein und desselben Stammes, die die Disposition zu Krebs hatte, gelang.

Sehr interessante Untersuchungen über das Erblichkeitsproblem des Krebses stellte Maud Slye an. Sie glaubte durch generationenlange Kreuzung und Auslese einen Mäusestamm erhalten zu haben, der immer an Krebs erkrankt. Ebenso züchtete sie Stämme, die vollkommen krebsresistent sein sollten. Kreuzungen dieser Stämme ergaben dann serienweise Nachkommen ohne Tumoren und solche mit regelmäßiger Tumorbildung und der Eigenschaft, die Disposition zur Krebserkrankung bei weiteren Kreuzungen zu vererben. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommt Slye anfänglich zu der Anschauung, daß der Krebs

nach den Mendelschen Regeln vererbbar ist; und zwar folge die Krebsempfänglichkeit einem einfachen rezessiven und die Krebsresistenz einem einfachen dominanten Erbgang. Späterhin hat Slye aber feststellen müssen, daß die Krebsbildung noch von weiteren Faktoren abhängig sein müsse. So fand sie neben einem rezessiven Faktor für jeden histologischen Typus der malignen Geschwülste (Epitheliom, Sarkom, leukämische Affektion) einen rezessiven Lokalisationsfaktor, der für den Sitz des Tumors entscheidend ist, Umweltfaktoren, die sowohl außerhalb wie im Organismus gelegen sein können, Stoffwechselfaktoren und endlich Langlebigkeit bis zum Zeitpunkt der Möglichkeit einer Tumorbildung.

Slyes Anschauungen wurden von Little stark angegriffen. Letzterer glaubt ihr aus ihrem eigenen Versuchsmaterial eine ausgesprochene Dominanz des Ca mammae beweisen zu können.

Im Gegensatz zu Strong lehnt Dobrovolskaja-Zavadskaja eine allgemeine Krebsdisposition ab. Bei ihren Untersuchungen an Mäusen machte sie folgende Erfahrung: daß Mäuse, die durch ein Ca mammae der Mutter belastet waren, eher wieder zu einem Ca mammae neigten als solche, deren Stammutter keinem Ca mammae erlegen war.

Interessant ist die Arbeit Littles, der eine rein mütterliche Vererbung feststellte. Denn nach seinen Versuchen ergab es sich, daß eine Kreuzung zwischen einem kranken Tier weiblichen Geschlechts und einem gesunden männlichen Tier zu 90% kranken Nachkommen führte, hingegen aber die Kreuzung eines kranken männlichen Tieres mit einem gesunden weiblichen Tier nur gesunde Nachkommen hervorbrachte. Der Sitz des Tumors spielte dabei keine Rolle. Die Erklärung für diesen Erbgang meint Little in der plasmatischen Vererbung gefunden zu haben.

Da über den Vererbungsgang des Krebses die Ansichten der einzelnen Autoren auseinandergingen und ein einfacher Erbgang nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, wurde von anderen Autoren wie schon von Maud Slye angenommen, daß der Erbgang an mehrere Faktoren gebunden sei. Zu dieser Ansicht neigen Dobrovolskaja-Zavadskaja und Bittner. Letzterer (bei K. H. Bauer) will festgestellt haben, daß das Adenokarzinom der Mäuse durch 7, 8 oder 11 Faktoren bestimmt werde.

Wenn wir die vielen Ergebnisse der Tierversuche noch einmal überblicken, müssen wir erkennen, daß das Erbgut sicher eine Rolle spielt, während der Vererbungsgang nicht sicher geklärt ist.

Gegenüber den Tierversuchen hatten die Untersuchungen am Menschen gewisse Nachteile. Im ersteren Falle konnten wir die Verhältnisse nach unserem Willen ordnen, im letzteren mußten wir uns mit den Verhältnissen abfinden, die wir vorfanden. Hinzu kommt beim Menschen der sehr langsame Generationswechsel und die geringe Geschwisterzahl. Diese Schwierigkeiten aber waren im Grunde genommen die Veranlassung dazu, daß die Erbforschung sich der Zwillingsforschung zuwandte.

Die Zwillinge teilt man in 3 große Gruppen ein: die eineiigen (EZ), die zweieiigen (ZZ) und die Pärchenzwillinge (PZ). Die letzten beiden Gruppen kann

man aber auch zusammenfassen. Die ZZ und PZ verhalten sich Krankheiten gegenüber nicht anders wie 2 Geschwister, da ihre Erbmasse nur zum Teil die gleiche ist. Anders ist es bei den EZ. Sie besitzen in jeder Beziehung die gleiche Erbmasse. So ist es selbstverständlich, wenn einer der beiden EZ an einem erblichen Leiden erkrankt, es der andere mit der allergrößten Sicherheit — vorausgesetzt, daß beide in der gleichen Umwelt gleichen Noxen ausgesetzt waren — auch erhält. Wenn der Krebs allein erbbedingt wäre, müßten die EZ stets Konkordanz aufweisen. Doch liegen gegenteilige Beobachtungen vor. Schon 1931 stellte K. H. Bauer aus einem größeren aus der Literatur zusammengestellten Material von Zwillingen zahlreiche Paare fest, die nicht Konkordanz aufwiesen. So erbrachte das bisherige Zwillingsmaterial keinen eindeutigen Beweis für die Erblichkeit des Krebses. Bei der Häufigkeit des Krebses, die ja beim Manne etwa 10%, bei der Frau etwa 14% beträgt, müssen konkordante Fälle bei EZ zur Beobachtung kommen. Es ist zweifellos, daß konkordante Zwillingsfälle leicht Eingang in die Literatur finden, weil sie wegen ihrer Interessantheit veröffentlicht werden. Eine Sammlung von konkordanten EZ, die aus der Weltliteratur zusammengetragen wird, braucht somit keineswegs beweisend für die Erblichkeit der Krebskrankheit zu sein, sondern ist nur als eine Sammlung von interessanten Fällen aufzufassen.

Entscheidend können nur Untersuchungen an auslesefreiem Material sein, in denen EZ- und ZZ-Reihen einander gegenübergestellt werden. Auf Veranlassung von Professor Weitz wurden solche Untersuchungen durchgeführt. Bisher ergaben sie bei den ZZ, soweit ich die Untersuchungen verfolgen konnte, nicht in einem einzigen Falle Konkordanz in bezug auf die Lokalisation des Krebses, während solche bei den EZ-Paaren immerhin einmal eindeutig beobachtet wurde. Die auslesefreie Zwillingsserie scheint weitere Hinweise dafür zu geben, daß bei der Lokalisation des Tumors die erbliche Komponente eine Rolle spielt. Doch ist das Material noch zu klein, um endgültige Aussagen machen zu können.

Es stehen uns nun noch weitere Quellen für das Studium des Krebses offen, von denen eine der umfangreichsten die Statistik ist. Einige Autoren wollen auf Grund der veröffentlichten Statistiken Folgerungen für Beziehungen zwischen Rasse und Krebskrankheit ableiten. So brachten Weir und Little eine Aufstellung über Gebärmutterkrebs bei Juden und Nichtjuden heraus, in der festgestellt wurde, daß an Hand von Untersuchungen an einer Reihe großer Krankenhäuser Juden viel seltener und erst in höherem Lebensalter diesem Leiden erlagen als Nichtjuden. Dies Ergebnis spricht für eine Rassendisposition, die mit einem Altersfaktor gekoppelt ist. Parallel zu dieser Arbeit laufen die Feststellungen Delbets in Afrika. Er fand, daß von den in Afrika lebenden Europäern im Verhältnis weit mehr an Krebs erkrankten als von den dort lebenden Juden oder gar Negern. Hierbei glaubt aber Delbet viel weniger an Rasseeinflüsse als viel mehr an einen Zusammenhang mit der Ernährung. Peller kam bei seinen Untersuchungen in USA. zu dem Ergebnis, daß, wenn bei der weißen Bevölkerung die Zahl der Krebstodesfälle 8,5 betrug, sie bei der farbigen nur 4,5 groß war. Peller ging in seinen Untersuchungen aber noch

weiter. Er unterteilte die weiße Rasse wiederum in ihre einzelnen Bestandteile und fand dabei, daß auf 10 000 Lebende 6,0 Krebstodesfälle beiden Einwohnern kamen, deren Mütter eingewanderte Italienerinnen waren, 12,4 bei irischen und 11,5 bei deutschen Müttern.

Selbst wenn bei bestimmten Völkerstämmen sich ganz bestimmte Krebsformen vorfinden, so braucht dies noch keineswegs auf Erblichkeit des Krebses zu beruhen, sondern kann allein durch gewisse Lebenseigentümlichkeiten hervorgerufen sein. Als Beispiel sei der Kangrikrebs in Tibet genannt, der hervorgerufen wird durch Tragen von Bauchwärmtontöpfen, gefüllt mit glühender Holzkohle, oder das Vorkommen von Wangenschleimhautkrebs, bedingt durch Betelkauen.

Die Untersuchungen über Krebshäufigkeit bei verschiedenen Rassen haben eindeutig eine Erblichkeit des Krebses nicht nachweisen können. Auch das Bestehen einer Rassendisposition konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Die Untersuchungen einzelner Autoren sprechen für eine Rassendisposition, während die Anschauung Delbets, wie auch die exogen bedingten Krebse der östlichen Völker gegen eine Rassendisposition sprechen.

Auf andere Weise versuchte Hunter dem Problem der Erblichkeit nachzugehen. Er legte seinen Arbeiten die Zahlen der Lebensversicherungsgesellschaften zugrunde. Danach schien es allerdings Familien zu geben, die eine gewisse Veranlagung zu Krebs zeigten; aber in bezug auf die ganze Bevölkerung machten sie nur einen verschwindend kleinen Prozentsatz aus. Hunter ist sich aber vollkommen bewußt, daß man aus diesen Vergleichszahlen keine bindenden Schlüsse ziehen darf. Hunters Ergebnis ist aber um so beachtenswerter, da er bei seinem Zahlenmaterial den Arbeiter fast ganz ausschließen konnte, da jene nicht annähernd so häufig wie Akademiker, Beamte oder Kaufleute eine Lebensversicherung abschließen. Das bedeutet aber zugleich ein Ausschluß all der Krebserkrankungen, die auf Grund der Arbeit, d. h. zum großen Teil durch exogene Einflüsse entstanden sind. Also ist in dieser Statistik in großem Maße der Berufskrebs ausgeschlossen. Hunters Ergebnisse zeigen aber in den höheren Schichten die geringe Bedeutung des Krebses im allgemeinen und die Vererbung des Krebses im besonderen.

Neben diesen Untersuchungen sind auch die Aufstellungen von Celli, die auf einer ganz anderen Grundlage aufgebaut sind, von Wichtigkeit. Er fand bei 1454 Autopsien im anat.-path. Institut in Mailand 185 Krebsfälle, d. h. etwa 12% aller Todesfälle waren durch Krebs verursacht. Man konnte aber in diesen 185 Fällen nur 19 Verwandtschaftsfälle nachweisen, die also 10% ausmachten. Leider ist auch hier, wie in manchen andern Fällen, nicht bekannt, wie der Autor das Material über die Angehörigen erlangte. Andererseits ist aber auch zu bedenken, daß Celli es hauptsächlich mit Material aus Krankenhäusern zu tun hatte, das somit eine Auslese darstellt, statistisch also nicht ganz fehlerfrei ist.

Einen andern Weg schlug Quistorp ein, die in einer Rundfrage an württembergische Ärzte erfahren wollte, wieviel Krebspatienten gegenüber andern Patienten zur Behandlung kamen. Es ergab sich da ein Schwanken der Zahl

zwischen 3 und 20 Krebskranken auf 10 000 Gesunde. Die Niedrigkeit der Zahlen zeigen nur, daß die angewandte Methode keinen Aufschluß geben kann, da nur ein Bruchteil der Patienten erfaßt wird. Das starke Schwanken der Zahl ist aber zum Teil auf Ungenauigkeiten zurückzuführen von seiten der Bericht gebenden Stellen. Ferner hat die Methode der Rundfrage den Nachteil, daß mancher hoffnungslos Krebskranke nach Rat fragend von Arzt zu Arzt geht und somit in die Statistik mehrerer Ärzte eingetragen wurde und auf diese Art dazu beitrug, ein falsches Bild über die Verteilung des Krebses hervorzurufen.

Eine andere statistische Aufstellung mit Krankenhausmaterial nahm Chiurco vor. Er sammelte für die Zeit 1914—1933 in der Provinz und Stadt Siena (Italien) sämtliches Krebsmaterial aus Krankenhäusern, Hospitälern, Kliniken, Heilanstalten usw. Dabei fand er, daß die Stadt Siena im Jahre 1914 eine Krebsziffer von 1,02 auf 1000 Einwohner hatte. Bis zum Jahre 1933 hatte sich diese Zahl fast verdoppelt. Es entfielen jetzt auf 1000 Einwohner 1,73 Krebskranke. Interessant aber ist, daß in der chirurgischen Klinik die Anzahl der Krebsfälle verhältnismäßig viel größer war. So wurden im Jahre 1914 dort von je 100 Kranken 6,66 an Krebs operiert und im Jahre 1932 sogar 7,33. Diese beiden Zahlengruppen lassen deutlich erkennen, daß einerseits die Krebserkrankung nicht so häufig ist wie im allgemeinen angenommen wird, und daß andererseits die chirurgischen Kliniken ein Sammelbecken für alle Krebsfälle sind. Dies ist ziemlich selbstverständlich, da der Krebs fast immer der chirurgischen Behandlung bedarf. Das chirurgische Zahlenmaterial aber, unabhängig von anderen Zahlen betrachtet, erweckt den Eindruck einer verhältnismäßig großen Krebsmorbidität. So ist es denn auch zu verstehen, daß, da meistens Krankenhausmaterial den Berechnungen zugrunde liegt, die Krebsziffer im allgemeinen viel zu hoch angegeben wird.

Bei der Besprechung von Hunters Arbeit wies ich darauf hin, daß unter den Arbeitern und Handwerkern der Berufskrebs eine gewisse Rolle spielt. Wir kennen schon heute eine ganze Reihe von malignen Tumoren der epithelialen Reihe, die wir als durch exogene Einflüsse entstanden erkannt haben. Am bekanntesten ist der Schornsteinfegerkrebs. Die ständige Berührung mit dem Ruß ruft ihn hervor. Ähnlich wirken Teer, Pech, Paraffin und Steinkohlenruß. Teutschländer fand zum Beispiel in einer Brikettfabrik 40% der Arbeiter nach 4 Jahren Anstellungszeit vom Krebs befallen. Ebenfalls wirken krebserzeugend Anilin — hier kommt es für gewöhnlich zum Harnblasenkrebs — und die strahlende Energie, denken wir nur an den Schneeberger und Joachimstaler Lungenkrebs. Auch Parasiten, wie Bilharzia, gehören mit in die Gruppe der exogenen Reize. Bei einer Anzahl von Patienten läßt sich in gewissen Fällen der Krebs als eine Berufskrankheit nachweisen. Doch Teutschländer weist darauf hin, daß die Reaktion auf einen exogenen Reiz durchaus nicht immer schlagartig eintreten muß, sondern daß zwischen Reiz und Reaktion eine Latenzzeit von Jahren liegen kann, so daß oft beim Ausbruch der Krankheit, besonders wenn der Patient inzwischen den Beruf gewechselt hat, die Verbindung zwischen Beruf und Krebs nicht sofort mehr herzustellen ist; zumal da

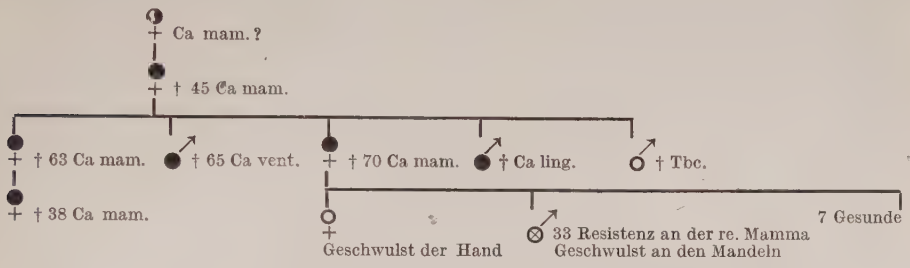
die Noxe zur Zeit der Einwirkung in den meisten Fällen nicht störend in Erscheinung trat. Kommt es nun bei der einen oder andern Reizart schneller zum Ausbruch des Leidens, so liegt die Ursache darin, daß nicht alle Reize im gleichen Maße zur Krebserzeugung geeignet sind. Auch wirken die Stoffe bei den einzelnen Gruppen verschieden. So reizt z. B. Teer bei genügend langer Einwirkung das Gewebe des Menschen, der Maus und des Kaninchens fast immer zu proliferierendem Wachstum, während die Ratte in den seltensten Fällen auf Teer reagiert. Die cancerogenen Agentien sollen nach Teutschländer nicht nur Lokalwirkung haben ,sondern auch allgemein krebserzeugend wirken. Zur Frage der Vererbung äußert er sich aber folgendermaßen: ,,Sowohl die Allgemeindisposition wie die lokale können vererbt sein. Trotzdem spielt aber die Vererbung beim Menschen keine so große Rolle wie in den bekannten Mäuseexperimenten der amerikanischen Autoren." Als exogene Ursache kann man auch eine fehlerhafte Ernährung betrachten. So nimmt Delbet Magnesiummangel der Nahrung als krebsbildende Ursache an, während Harde glaubt, daß eine unzureichende Ernährung in der Fötal- und Kinderzeit zum Krebs führt, hauptsächlich aber ein Kalziumdefizit Ursache der Tumorenbildung sei. Alles in allem betrachtet kann man feststellen, daß der Mensch einer großen Zahl — denn außer den genannten existieren noch eine Anzahl weiterer Reizstoffe — schädlicher krebsbildender Stoffe und Einwirkungen ausgesetzt ist.

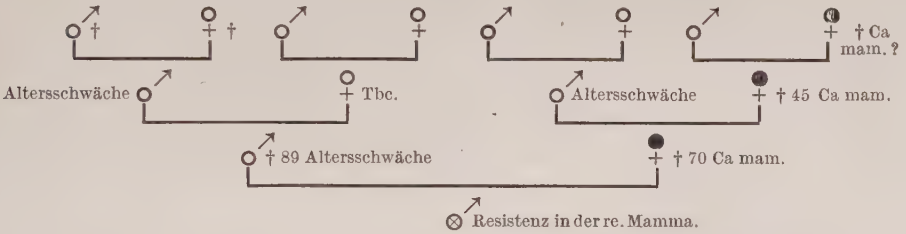
Ohnerachtet des Berufsfaktors sind nun eine ganze Anzahl von Stammbaumforschungen durchgeführt worden. Zu einem gewissen Ergebnis kam man hier bei der präcancerösen Erkrankung Xeroderma pigmentosum, die immer zum Tod durch Krebs führt und deren Erbgang einfach rezessiv ist. Ähnlich verhält sich die Polyposis recti von Schmieden, Jüngling und Chiurco verschiedentlich untersucht. Man stellte fest, daß die Polyposis sich rein dominant vererbt, und daß in 75% der Fälle ihr auch ein Karzinom folgte. Wahrscheinlich spielt aber hier schon der äußere Reiz wieder eine Rolle.

Unter den vielen Familienuntersuchungen seien nur einige herausgegriffen.

1925 bringt Warthin einen Stammbaum mit 146 Individuen in 4 Generationen, von denen 88 im Krebsalter stehen. Da die Häufigkeit des Krebses von Generation zu Generation sehr stark abnahm, schloß er daraus, daß er es hier mit einem rezessiven Erbgang zu tun habe. 1928 berichtet Warthin wiederum von einem Stammbaum, der bis zum 8. Großvater zurückreicht und 9000 Blutdeszendenten umfaßt. Daß dieser Stammbaum Fehler enthalten muß, ist nicht wegzuleugnen, da der Autor sich in den weiter zurückliegenden Generationen nur auf ungenaue und Laienangaben aus älteren Schriftstücken stützen kann. Trotzdem stellt Warthin in den verschiedenen Linien einen bestimmten Erbgang fest, dessen Charakter aber in den verschiedenen Linien ein unterschiedlicher ist. Während Warthin noch an der Erblichkeit des Krebses festhält, spricht Mazzocco nur noch von einer Familienhäufung. Seine Untersuchungen stützen sich auf das Material aus der Literatur — also eine vollkommen einseitige Auslese interessanter Fälle. Trotzdem konnte er weder einen dominaten noch rezessiven Erbgang finden, sondern nur eine Familienhäufung in den ersten Generationen, die sich aber in den weiter folgenden Generationen

schnell erschöpfte. Peiser brachte 1915 einen Stammbaum mit der dazugehörigen Ahnentafel eines Patienten. Er selbst nahm dabei weiter keine Stellung bezüglich der Frage der Erblichkeit.





In dieser Ahnentafel scheint besonders deutlich die rein mütterliche Vererbung von Ca mammae durch 3 Generationen hervorzutreten. In der 4. Generation allerdings muß schon festgestellt werden, daß ein männlicher Nachfahre das Erbe übernommen hat. Betrachtet man aber den Stammbaum, so sieht man, daß in der ganzen Familie eine besondere Neigung zu bösartigen Geschwülsten vorliegt.

Von einem rein isolierten Auftreten von dem gleichen Krebs bei 2 Brüdern berichtet uns Pack. Es war in der ganzen weiteren Familie dieser Brüder sonst kein Krebsfall zu finden, so daß es wohl in diesem Falle ein Zufall war, daß 2 Brüder an dem gleichen Krebs erkrankten.

Betrachtet man das Stammbaummaterial aus der Literatur im ganzen, so überwiegen die Fälle von Familienhäufung vielleicht deswegen, weil sie ihrer Besonderheit wegen gerne mitgeteilt wurden. Um der Frage aber im einzelnen nachzugehen, ob ein gehäuftes Vorkommen von Krebs in einzelnen Familien lediglich entsprechend der Wahrscheinlichkeit auftritt oder ob dieses auf erblichen Einflüssen beruht, habe ich auf Veranlassung von Prof. Weitz in gleicher Art wie Goudefroy einen andern Weg eingeschlagen.

Um eine einseitige Auslese zu vermeiden, untersuchte ich sämtliche Nachkommen eines vor einer Generation an Krebs Verstorbenen. Bisher ging man bei Familienuntersuchungen vom augenblicklich krebskranken Patienten aus und suchte von ihm aus weiter etwas über seine meistenteils schon verstorbenen

Eltern und Großeltern zu erfahren, ebenso über seine Geschwister wie allenfalls auch Schwager und Schwägerin. Wie der Krebs sich aber auf die Nachfahren auswirkte, konnte in den wenigsten Fällen bestimmt werden, da die Kinder noch für gewöhnlich im jugendlichen Alter standen.

Meine Ausgangsfälle suchte ich mir aus dem Material des Pathologischen Institutes des Eppendorfer Krankenhauses in Hamburg. Aus den Jahrgängen 1900—1904 griff ich wahllos 200 Fälle mit der Sektionsdiagnose Krebs heraus. Von diesen vor über 30 Jahren Verstorbenen ging ich aus. Durch das Einwohnermeldeamt ließen sich die Nachfahren und die Ehegatten ermitteln. Es ergab sich dabei, daß 75 der verstorbenen Patienten entweder von auswärts kamen — somit über ihre Familie nichts weiter zu ermitteln war — oder, und sie machten den größeren Teil aus, daß sie unverehelicht bzw. kinderlos waren. 60 weitere Fälle mußten ausscheiden, da die Angehörigen zum größten Teil Hamburg mittlerweile verlassen hatten. Von den restlichen 65 Fällen habe ich 29 näher untersucht. Leider schieden auch hier noch 9 Fälle aus, weil die Angehörigen aus irgendwelchen triftigen Gründen nicht zur Mitarbeit zu bewegen waren; sei es, daß irgendwelche Familienmitglieder mit den Behörden in unliebsame Berührung gekommen waren, sei es, daß es sich um die dem Norddeutschen eigentümliche Zurückhaltung handelt, jedenfalls möchte ich betonen, daß auch diese 9 Familien nicht gewußt haben, aus welchem Grunde heraus diese Untersuchungen vorgenommen wurden. Es ist somit nicht anzunehmen, daß vielleicht gerade die Familien, in denen der Krebs gehäuft aufgetreten ist, nicht zur Untersuchung gekommen sind. Somit dürfte es sich bei der Untersuchung der 20 Familien und ihrer Nachkommen doch um auslesefreies Material handeln.

In den 20 Familien handelt es sich um 240 Personen. Davon waren 20 die Probanden, 21 deren Ehepartner (in einem Fall war außerdem der Ehepartner nicht nachzuweisen). Weiter fanden sich 149 Nachkommen und 50 Ehepartner der Nachkommen. Unter diesen Nachkommen waren wiederum 69 Personen im krebsfähigen Alter, d. h. über 30 Jahre, und 80 Personen, die unter 30 Jahren waren oder in diesem Alter verstorben sind.

Von den 69 Nachfahren im Krebsalter wurden 32 untersucht. Von weiteren 8 Personen lagen Arztberichte aus allerjüngster Zeit vor und von 10 Personen, die zum Teil schon verstorben waren, die Krankenblätter bzw. die Sektionsprotokolle. In 18 Fällen mußte ich mich mit den Berichten Angehöriger begnügen bzw. mit einer schriftlichen Auskunft der Nachkommen selbst, da in diesen Fällen die Nachkommen entweder längere Zeit beruflich abwesend waren oder nach auswärts verzogen waren. 1 Nachkomme war vor einigen Jahren ins Ausland gegangen und war nicht mehr zu ermitteln.

Bei den 50 Ehepartnern der Nachkommen lag in 4 Fällen ein Arztbericht und in 4 Fällen das Krankenblatt vor. In 2 Fällen war der Ehepartner nicht mehr zu ermitteln. In den übrigen 40 Fällen beschränkte ich mich auf den Bericht der Angehörigen.

In 9 der Fälle stammten die Nachkommen von einem an Krebs verstorbenen Mann, in ebenso vielen Fällen von einer an Krebs verstorbenen Frau. In 2

Fällen war auch der Ehegatte des Probanden an Krebs gestorben. Unter allen Nachkommen waren nur 2 Fälle, in denen noch ein zweites Mal das Leiden in der Familie auftrat. Das ergibt etwa 3% aller direkten Nachfahren im krebsfähigen Alter. Allerdings kann man diese Untersuchung nicht als abgeschlossen betrachten, da erst ein Teil der Nachkommen das Alter erreicht hat, in dem ihre Vorfahren an Krebs verstorben sind. So besteht zumal für die Nachkommen, die jetzt das 40. Lebensjahr noch nicht überschritten haben, eine gewisse Wahrscheinlichkeit, noch krebskrank zu werden, da ja die allgemeine Statistik zeigt, daß die größte Krebshäufigkeit erst um das 50. Lebensjahr liegt. Deshalb ist erforderlich, in gewissen Zeiträumen die Untersuchung zu wiederholen.

Alter	30—40	40—50	50—60	60—70	70—80	unbekannt
Männer	11	9	13	5	1	1
Frauen	4	13	8	2	1	1

Auf die beiden Familien, in denen unter den Nachkommen Krebs beobachtet wurde, möchte ich kurz näher eingehen. Im ersten Fall war die Probandin 78jährig an einem Ca flexurae sigmoideae gestorben, deren Ehegatte an einer Blutvergiftung infolge Furunkulose. Weitere Daten waren über den Gatten nicht zu ermitteln. Aus dieser Ehe waren 3 Kinder. Die eine Tochter starb in hohem Alter an einer Apoplexie während die zweite Tochter mit 54 Jahren einem Ca portionis erlag. Der Sohn starb als kleines Kind. Aus der Ehe der zweiten Tochter — ihr Mann starb an Asthma — stammen 2 Töchter, die, heute 57- und 55jährig, beide gesund sind. Die jüngere ist ohne Nachkommen, die ältere hatte 1 Kind, das an Meningitis-Tbc starb. Siehe Stammbaum 1. Für diesen Fall ist zu betonen, daß die Lokalisation des Krebses bei der Tochter eine ganz andere war als die der krebskranken Mutter. Das gleiche gilt auch für den nächsten Fall.

Der Proband starb 76jährig an einem Ca ventriculi, während seine Frau mit 75 Jahren an einer Cerebralsklerose verstarb. Sie hinterließen 3 Söhne. Der älteste, heute 71jährig, bietet nach dem Untersuchungsbefund keinen Anhalt für Krebs. Der zweite starb 65jährig an einer Knochen-Tbc., die er sich in seinem Beruf auf dem Schlachthof zugezogen hatte. Der jüngste war laut Sektionsbericht einer karzinomatösen Pleuritis erlegen. Letzterer hatte keine Kinder, wohingegen der älteste 2 gesunde Töchter, der zweite aus seiner Ehe mit einer an Brustkrebs erkrankten Frau einen Sohn hat. Die Untersuchung dieses Sohnes, der heute im 40. Lebensjahr steht, ergibt keine Anhaltspunkte für einen Krebs (Stammbaum 2).

Die Untersuchung dieser beiden Familien hat somit keinen Anhaltspunkt für eine erbliche Organdisposition ergeben. Als Beitrag zu der Frage einer allgemeinen Krebsdisposition erscheint es mir nicht uninteressant, kurz auf die beiden Familien hinzuweisen, bei denen beide Elternteile an einem Krebs erkrankten.

In dem ersten Fall (Stammbaum 3) kamen ein Ca ventriculi und ein Ca choledochi zusammen. Von den 5 Nachkommen sind 2 als Kind verstorben. 3 Nachkommen leben noch im Alter zwischen 34 und 44 Jahren und sind gesund.

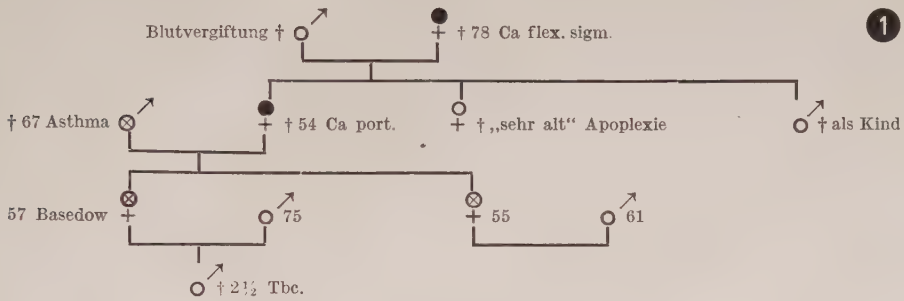
Im zweiten Fall (Stammbaum 4) handelt es sich um ein Ca vaginalis und ein Ca ventriculi. Beide Kinder, die aus dieser Ehe hervorgingen — 2 starben als Kind — sind gesund. Sie stehen heute im 57. und 58. Lebensjahr.

Diese Beobachtungen zeigen, daß, wie es auch sonst bekannt ist, doppelseitige Krebsbelastung für die Nachkommen bedeutungslos ist. Die Beobachtung steht damit im Einklang, daß der Nachweis einer erblichen allgemeinen Krebsdisposition nicht geführt werden konnte.

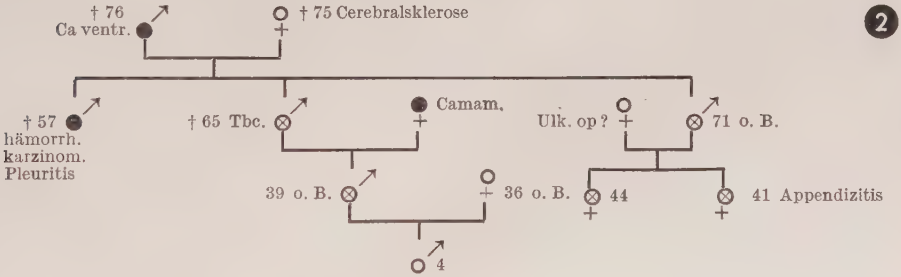
Eine kurze Zusammenfassung ergibt folgendes: Eine allgemeine erbliche Krebsdisposition konnte bisher weder im Tierversuch noch beim Menschen festgestellt werden. Tierversuche, Stammbäume und Zwillingsuntersuchungen sprechen aber dafür, daß es bei der Vererbung der Krebskrankheit eine Organdisposition gibt.

Um der Frage der Erblichkeit der Krebserkrankung nachzugehen, wurden von mir die Nachkommen von 20 um 1900 an Krebs verstorbenen Patienten untersucht. Diese Untersuchungen ergaben keine Anhaltspunkte für eine allgemein erbliche Krebsdisposition. Auch eine erbliche Organdisposition ließ sich nicht nachweisen. Dabei ist jedoch zu betonen, daß das vorgelegte Material einer starken Vermehrung bedarf, um aus ihm bindende Schlüsse ableiten zu können.

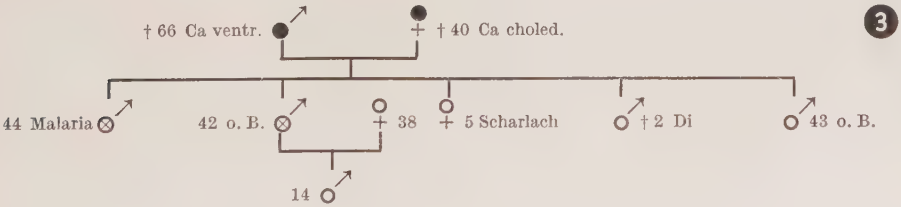
● = Ca— krank
⊗ = ärztlich untersucht



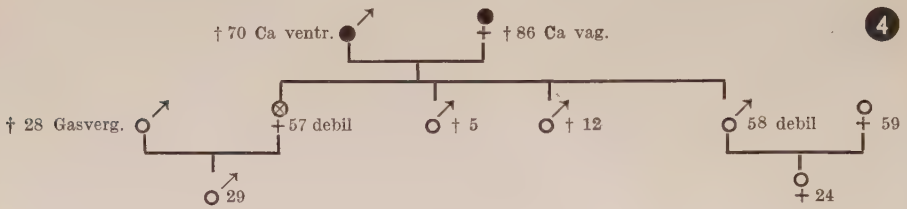
1

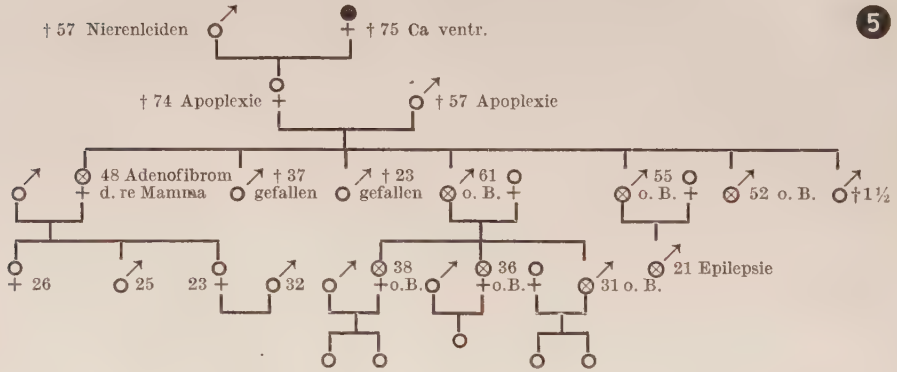


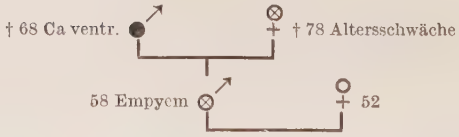
2

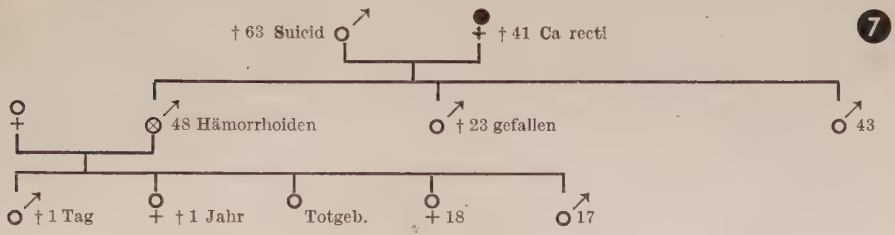


3

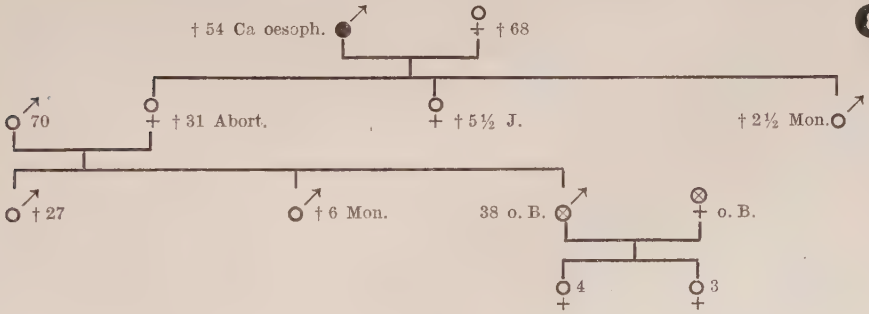

† 70 Ca ventr.
† 86 Ca vag.
4
† 28 Gasverg.
57 debil
† 5
† 12
58 debil
59
29
24


† 57 Nierenleiden
† 75 Ca ventr.
5
† 74 Apoplexie
† 57 Apoplexie
48 Adenofibrom d. re Mamma
† 37 gefallen
† 23 gefallen
61 o. B.
55 o. B.
52 o. B.
†1½
26
25
23
32
38 o.B.
36 o.B.
31 o. B.
21 Epilepsie

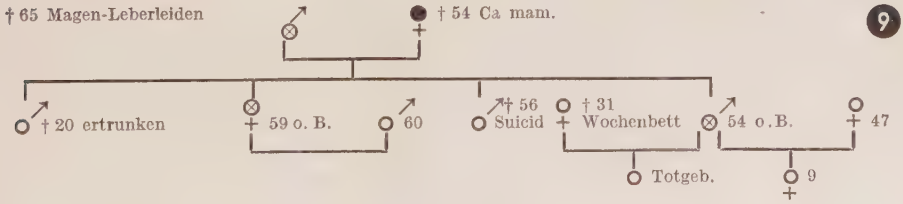

† 68 Ca ventr.
† 78 Altersschwäche
6
58 Empyem
52


† 63 Suicid
† 41 Ca recti
48 Hämorrhoiden
† 23 gefallen
43
† 1 Tag
† 1 Jahr
Totgeb.
18
17

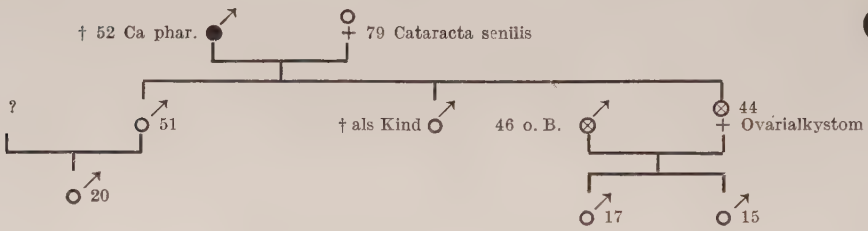
7


† 54 Ca oesoph.
† 68
70
† 31 Abort.
† 5½ J.
† 2½ Mon.
† 27
† 6 Mon.
38 o. B.
o. B.
4
3

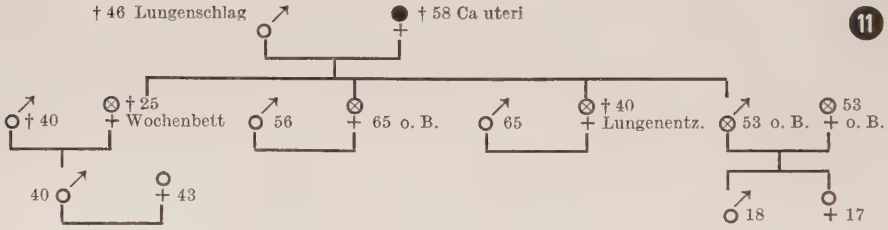
8


† 65 Magen-Leberleiden
† 54 Ca mam.
† 20 ertrunken
59 o. B.
60
† 56
Suicid
† 31
Wochenbett
54 o. B.
47
Totgeb.
9

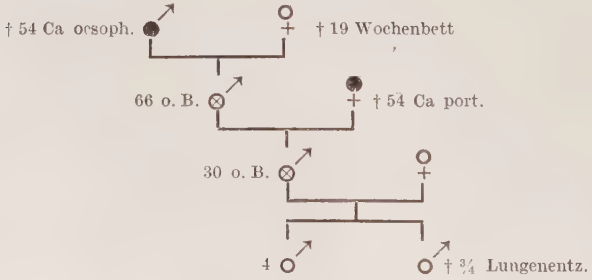
9


† 52 Ca phar.
† 79 Cataracta senilis
?
51
† als Kind
46 o. B.
44
Ovarialkystom
20
17
15

10

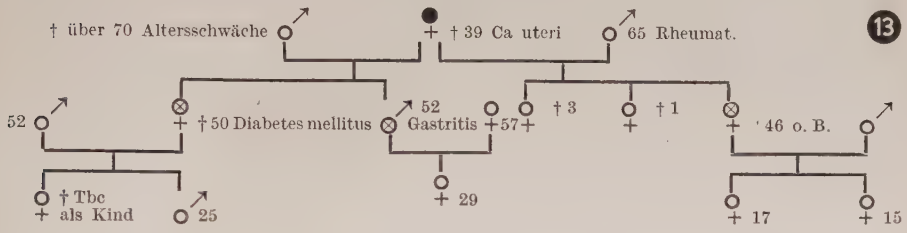

† 46 Lungenschlag
† 58 Ca uteri
† 40
† 25
Wochenbett
56
65 o. B.
65
† 40
Lungenentz.
53 o. B.
53
o. B.
40
43
18
17

11

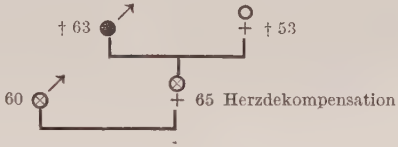

† 54 Ca oesoph.
† 19 Wochenbett
66 o. B.
† 54 Ca port.
30 o. B.
4
† ¾ Lungenentz.

12

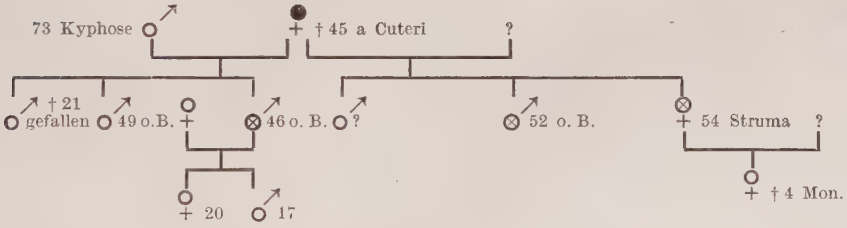
13


† über 70 Altersschwäche
† 39 Ca uteri
65 Rheumat.
52
† 50 Diabetes mellitus
52
Gastritis
57
† 3
† 1
46 o. B.
† Tbc
als Kind
25
29
17
15

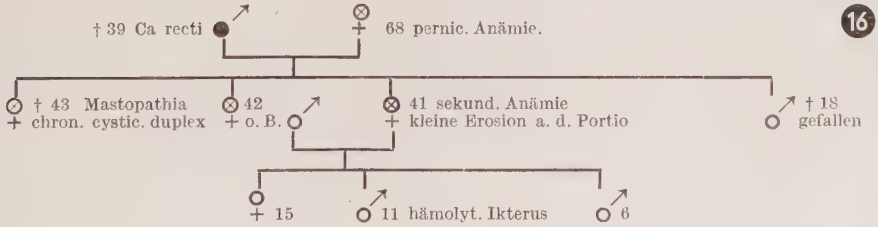
14

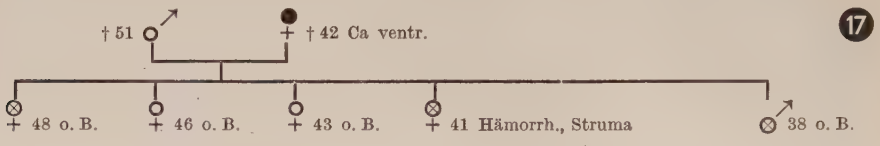

† 63
† 53
60
65 Herzdekompensation

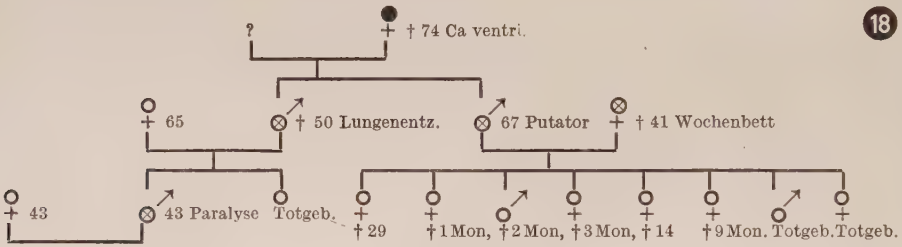
15

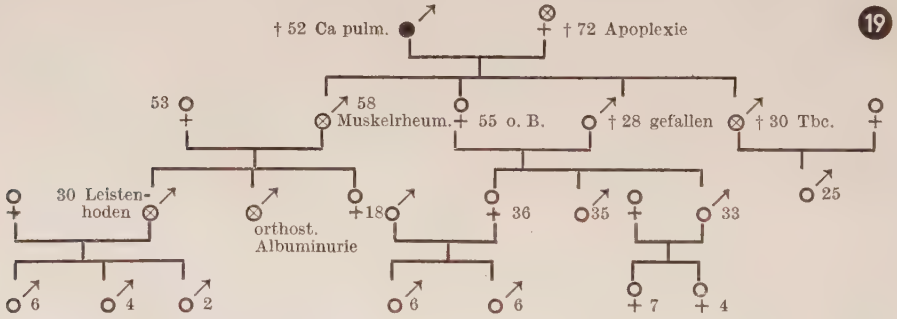

73 Kyphose
† 45 a Cuteri
?
† 21
gefallen
49 o.B.
46 o. B.
?
52 o. B.
54 Struma
?
† 4 Mon.
20
17

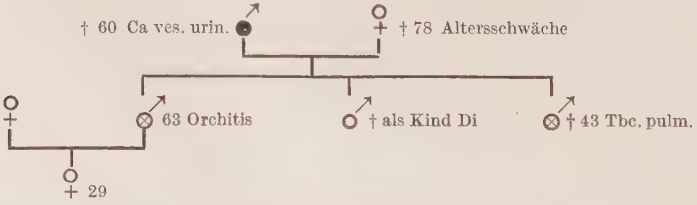
16


† 39 Ca recti
68 pernic. Anämie.
† 43 Mastopathia
chron. cystic. duplex
42
o. B.
41 sekund. Anämie
kleine Erosion a. d. Portio
† 18
gefallen
15
11 hämolyt. Ikterus
6


17
† 51
† 42 Ca ventr.
† 48 o. B.
† 46 o. B.
† 43 o. B.
† 41 Hämorrh., Struma
38 o. B.


18
?
† 74 Ca ventri.
† 65
† 50 Lungenentz.
67 Putator
† 41 Wochenbett
† 43
43 Paralyse
Totgeb.
† 29
† 1 Mon, † 2 Mon, † 3 Mon, † 14
† 9 Mon.
Totgeb.
Totgeb.


19
† 52 Ca pulm.
† 72 Apoplexie
53
58
Muskelrheum.
55 o. B.
† 28 gefallen
† 30 Tbc.
30 Leisten-
hoden
orthost.
Albuminurie
18
36
35
33
25
6
4
2
6
6
7
4


20
† 60 Ca ves. urin.
† 78 Altersschwäche
63 Orchitis
† als Kind Di
† 43 Tbc. pulm.
29

Literatur

Jules Bauer	L'hérédité du cancer. Le Cancer 12. 1935.
A. Lumière	La croyance à l'hérédité du cancer basée sur la répétition des cas de tumeurs malignes dans une même famille. Bull. d. l'Académie de Médecine 1936.
H. Federley	Et egendomligt fall af könsbegränsad ärvtlig cancer. Finska Läkaresellskapets Handlingar LXXVIII.
Mazzocco	L'ereditarietà del cancro considerata geneticamente. La riforma medica 1935.
Benedetti	Les rapports entre le cancer et les typs. Le cancer 11. 1935.
Muret	Le cancer. Bull. d. schweiz. Vereinig. für Krebsbekämpfung 1935,
Curtius	Erbliche Organminderwertigkeit und Krebsentstehung. Krebsbekämpfung 1935.
Taminiau	Eenige mededeelingen over cancer. Geneeskundige bladen 1934.
Dobrovolskaja-Zavadskaja	Über den Erblichkeitsfaktor bei der Entstehung des Krebses. Krebsbekämpfung 1934.
Desgl.	Heredity of cancer. Amer.- J. Cancer 1933.
Cushmann D. Haagensen	An exhibit of important books, papers and memorabilia illustrating the evolution of the knowledge of cancer. Amer. J. Cancer 1933.
Ducuing	Cancer and heredity. Amer. J. Canc. 1933.
Finney	A cancer family. Amer. J. Canc. 1933.
Weitz	Die Bedeutung der Erblichkeit für die Ätiologie. Ergebn. d. ges. Medizin 1923.
Desgl.	Studien an eineiigen Zwillingen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1924.
Desgl.	Über die Vererbung von Nervenleiden und inneren Krankheiten. Medizinische Welt 1934.
Desgl.	Über die Erblichkeit des Krebses. Mschr. Krebsbekämpfung 1933.
Desgl.	Über die Vererbung innerer Krankheiten. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1934.
Desgl.	Die Vererbung innerer Krankheiten. Krebsforschung 1937.
Quistorp	Krebsverteilung in Württemberg und Hohenzollern. Krebsforsch. 1935.
Stocks, Percy and Mary N. Karn	A co-operativ study of the habits home, life, dietary and family-histories of 450 cancer patients and of an equal number of control patients. Krebsforschung 1935.
Delbet	Le cancer dans la race noire. Bull. de l'Académie de Médecine 1936.
Lynch	Present aspect of cancer in relation to heredity. Kampf Krebs 1936.
Desgl.	The somatic variability of spontaneous tumors. The J. of Cancer Research 1928.
Jüngling	Familiäres Auftreten von Poliposis recti mit Ca. Arch. f. klin. Chirurg. 1926.

Klein	Krebsdisposition, Krebsabwehr und ihre Diagnose. Krebsbekämpfung 1935.
Pack	Magenkrebs bei Brüdern. Krebsbekämpfung 1935.
Weiß	Ergebnisse einer Zählung der Krebskranken in Baden. Krebsforschung 1935.
Bayer	Studie zur Anamnese Krebskranker mit besonderer Berücksichtigung hereditärer Faktoren. Krebsbekämpfung 1934.
Hunter	Die Erblichkeit des Krebses. Krebsbekämpfung 1934.
Schäfer	Studie zur Heredität, Konstitution und Disposition der Kollumkarzinomkranken. Krebsbekämpfung 1934.
Celli	Statistische Erhebungen über maligne Tumoren aus dem Jahre 1932. Bull. d. schweiz. Vereing. f. Krebsbek. 1935.
Du Bois	Les processus initiaux des cancers épidermiques. Bull. d. schweiz. Vereinig. f. Krebsforsch. 1935.
Flekseder	Über den Bronchialkrebs und einige seiner Entstehungsbedingungen. Münch. Med. Wochenschr. 1936.
Chiurco	Über die Beziehungen zwischen Polyposis recti und Karzinom. Krebsforschung 1935.
Desgl.	Gesichtspunkte für eine umfassende Krebsstatistik für die Provinz Siena in Italien für die Zeit von 1914 bis 1930. Krebsbekämpfung 1933.
Matthes	Über das familiäre Vorkommen von Geschwülsten. Krebsforschung 1935.
Wassink	La question de l'hérédité dans le développement du cancer. Krebsforschung 1935.
Harde	Hérédité de la susceptibilité au cancer. Kongr. Zentr. Bl. f. d. ges. innere Medizin 1935.
Mac Neal	The continuing progress of cancer researche. Krebsforschung 1935.
Korteweg	Experimentelle Erblichkeitsuntersuchungen bei Ca. Krebsforschung 1935.
Mentl	Kann man in Fällen von Magenkrebs von einer konstitutionellen Disposition sprechen? Krebsforschung 1935.
Bonne	The frequency of cancer and its distibution throughout the body in the Malay and Chinese race. Krebsforschung 1935.
Weir and Little	The incidence of uterine cancer in Jews and gentiles. Krebsforschung 1935.
Vassileff	La pathogénie, la prophylaxie, le diagnostic et la thérapie médicale des tumeurs malignes. Krebsforschung 1935.
Little	Evidence that cancer is not a simple mendelian recessiv. J. of Canc. Res. 1928.
Warthin	Heredity of carcinoma in man. Krebsforschung 1931.
Desgl.	Heredity with reference to carcinoma. Arch. of internal Medicine 1913.

Desgl.	The nature of cancer susceptibility in human families. J. of Canc. Research 1928.
Desgl.	The further study of a cancer family. Journ. of cancer research 1925.
Bunes	Krebs und Vererbung. Krebsforschung 1931.
Versé	Das Problem des Krebses. Krebsforschung 1931.
Hintze	Krebs, Anlage und Vererbung. Arch. f. klin. Chirurgie 1937.
Hauser und Weller	A further report of the cancer family of Warthin. Krebsforschung 1937.
K. H. Bauer	Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem. Strahlentherapie 1931.
Desgl.	Die Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. 1928.
Desgl.	Fortschritte der experimentellen Krebsforschung. Arch. f. klin. Chirurgie 1937.
Desgl.	Referat über Berufsschäden und Krebs. Verh. d. dent. path. Ges. 30. Tag. 1937.
Pel	Familienkrebs. Berl. klin. Wochenschrift 1915.
Peiser	Zur Familienhäufung des Karzinoms. Mediz. Klinik 1915.
Tureen and Loeb	— J. of Canc. Res. 1929.
Strong	Inheritance of Cancer. Journ. of heredity 1924.
Samter	Beiträge zur Kenntnis des erbfamiliären Krebses. Arch. f. Gyn. 1924.
Waaler	Über die Erblichkeit des Krebses. Skrifter utgift av det Norske Videskaps Akademi Oslo 1931.
Gorer	The genetic and antigenetic basis of tumor transplantation. J. of Pathology and Bacteriology 1937.
Desgl.	Vererbung und Tumorempfänglichkeit. J. of Pathology 1937.
Bolé und Béla Korpássy	Warzen, Papillome und Krebs. J. of Pathology and Bacteriology 1937.
Bashford	Heredity in cancer. Lancet 1908.
Teutschländer	Arbeit und Geschwulstbildung. Krebsbekämpfung 1933.
Versluys	Zwillingspathologischer Beitrag. Krebsforschung 1935.
Slye	L'hérédité dans le cancer. Bull. Assoc. franc. Etude Canc. 1937.
Peller	—. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 15.

Lebenslauf

Ich, Margarete Ursula *Irmer*, Tochter des Reichsbahndirektors Ernst *Irmer* und seiner Frau Antonie, geb. *Orth*, wurde am 24. Dezember 1912 in Templin (Uckermark) geboren. Von 1919 bis 1931 besuchte ich in Essen das Lyzeum und Oberlyzeum Luisenschule. Ab 1931 besuchte ich die Mädchen-Oberrealschule am Lerchenfeld in Hamburg und legte hier 1933 meine Reifeprüfung ab. Anschließend trug ich mich an der Universität in Hamburg als Studentin der Medizin ein. Nach 3 Semestern Hamburger Studienzeit wechselte ich die Universität und widmete mich 3 Semester in Berlin dem medizinischen Studium. Weitere 5 Semester verbrachte ich dann wieder an der Hansischen Universität in Hamburg, wo ich im Dezember 1938 das Staatsexamen abschloß. Hier auch erhielt ich von Herrn Prof. Dr. *Weitz* die Anregung und freundliche Unterstützung zu vorstehender Arbeit.